

(19) **KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE**

**KOREAN PATENT ABSTRACTS**

(11)Publication number: **1020030021418**  
**A**  
 (43)Date of publication of application:  
**15.03.2003**

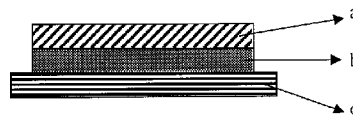
(21)Application number: **1020010054682** (71)Applicant: **NOSA CHEMICAL LTD.**  
 (22)Date of filing: **06.09.2001** (72)Inventor: **BYUN, YEONG RO**  
 (30)Priority: **..** **MUN, HYEON TAE**  
 (51)Int. Cl **A61K 9/70**

(54) **FORMULATION FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF FENTANYL**

(57) Abstract:

PURPOSE: A matrix formulation for transdermally administering fentanyl that consists basically of an impermeable protecting layer, polymeric adhesive layer and release paper is provided which prolongs the duration while at the same time drastically accelerating the achievement of drug action by controlling permeation kinetics and thus exerts quick and excellent effects on controlling pain.

CONSTITUTION: The matrix formulation for transdermal administration of fentanyl contains an impermeable protecting layer(a), a polymeric adhesive layer(b) having a thickness of 10 to 500 $\mu$ m and a release layer(c), wherein the polymeric adhesive layer is (i) a polymeric adhesive, (ii) a base or salt of fentanyl or fentanyl derivatives as a drug and (iii) a permeation controller and contains one or two or more mixed solvents selected from the group consisting of solvents having a melting point of 120deg.C or less.



copyright KIPO 2003

Legal Status

Date of request for an examination (20060807)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)  
Date of final disposal of an application (20080617)  
Patent registration number (1008443120000)  
Date of registration (20080701)  
Number of opposition against the grant of a patent ( )  
Date of opposition against the grant of a patent (00000000)  
Number of trial against decision to refuse ( )  
Date of requesting trial against decision to refuse ( )  
Date of extinction of right ( )



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월07일

(11) 등록번호 10-0844312

(24) 등록일자 2008년07월01일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2001-0054682

(22) 출원일자 2001년09월06일

심사청구일자 2006년08월07일

(65) 공개번호 10-2003-0021418

(43) 공개일자 2003년03월15일

(56) 선행기술조사문헌

KR1019980025307 A\*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

노사케이컬(주)

서울특별시 서초구 반포동 1053 반포상가에치동 312

(72) 발명자

변영로

광주광역시 광산구 월계동 금광아파트103동1305호

문현태

광주광역시 북구 운암동294번지운암아파트340동503호

(74) 대리인

서중완

전체 청구항 수 : 총 8 항

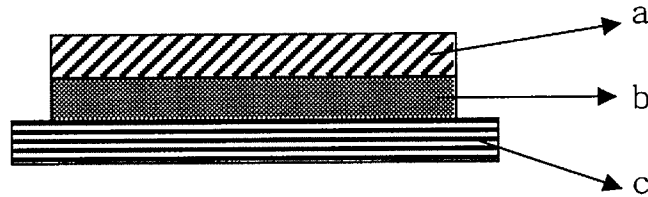
심사관 : 이선화

(54) 펜타닐 경피 투여 제제

(57) 요약

본 발명은 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 (이하 펜타닐이라 칭함)을 함유하는 매트릭스형 경피투여 제제에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 (a) 불투과성 보호층, (b) 고분자 접착층 및 (c) 박리지를 기본 구조로서 포함하며, 상기의 고분자 접착층은 (i) 고분자 접착제, (ii) 약물로서 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 및 (iii) 투과 조절제로서 비등점이 120℃이하인 용매군 중에서 선택된 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매를 포함하는 단층 매트릭스형 경피투여제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(56) 선행기술조사문헌  
KR1020010036685 A\*  
KR1019990028787 A  
US5352456 B\*  
US4588580 B

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

(a) 불투과성 보호층, (b) 고분자 점착층 및 (c) 박리지를 기본 구조로서 포함하며, 상기의 고분자 점착층은 (i) 고분자 점착제, (ii) 약물로서 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 및 (iii) 피부 투과 조절제로서 비등점이 120℃이하인 용매군 중에서 선택된 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매를 포함하되, 피부투과 조절제(iii)가 상기 고분자 점착제(i) 및 약물(ii)로 구성된 단층의 매트릭스 안에 봉입되어 있는 것을 특징으로 하는, 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 상기 투과 조절제가 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 1-펜탄올 및 에틸아세테이트로 이루어진 군 중에서 선택된 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매인 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 3**

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 투과 조절제가 고분자 점착층 총중량에 대하여 1 내지 50중량%의 함량으로 포함된 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 4**

제 3항에 있어서, 상기 투과 조절제의 함량이 고분자 점착층 총중량에 대하여 5 내지 30중량%인 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 5**

제 1항에 있어서, 상기 고분자 점착제가 폴리아크릴레이트계, 실리콘계, 폴리이소부틸렌계 점착제 군 중에서 선택된 것인 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 6**

제 1항에 있어서, 고분자 점착층이 10 $\mu$ m 내지 500 $\mu$ m의 두께를 갖는 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 7**

제 6항에 있어서, 고분자 점착층이 30 $\mu$ m 내지 150 $\mu$ m의 두께를 갖는 단층 매트릭스형 경피투여제제.

**청구항 8**

- (1) 고분자 점착제 용액을 박리지에 코팅한 후 용제를 증발 건조시켜 고분자 점착층을 형성시키는 공정; 및
- (2) 제조된 고분자 점착층에 피부 투과 조절제를 증발 흡수, 분무 또는 토출시킴으로써 봉입한 후 보호층을 적층시키는 공정을 포함하며,

상기 고분자 점착제 용액이 (i) 고분자 점착제 및 (ii) 약물로서 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염을 포함하며, 상기 피부 투과 조절제가 120℃ 이하인 용매군 중에서 선택된 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 1항의 단층 매트릭스형 경피투여제제의 제조방법.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술**

<2> 본 발명은 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 (이하 펜타닐이라 칭함)을 함유하는 매트릭스형 경피투여제제에 관한 것이다.

- <3> 펜타닐은 (Fentanyl; N-phenyl-N[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl] propanamide) 강력한 마약성 진통제로서 모르핀보다 50내지 100배의 효능을 가지고 있으며 아편 의존 통증, 수술 후 통증 또는 만성 통증의 완화 목적이거나 마취 유도 목적으로 사용되어 왔다. 진통효과를 얻기 위한 유효 혈중농도는 개체차가 있으나 일반적으로 약 1 내지 3ng/ml 정도로 그 치료계수(Therapeutic index)가 낮고 생물학적 반감기가 짧으며 진통 목적의 정맥주사시 호흡저하 등 심각한 수준의 부작용이 유발되므로 그 강력한 진통효과에도 불구하고 근육, 피하, 정맥주사와 같은 전통적인 투여 방법으로 투여할 수 없어 그 사용이 제한되어 왔다.
- <4> 최근에 이러한 제제학적 단점을 보완한 방출 제어 제형이 개발되어 사용되고 있는데 이는 펜타닐을 피부를 통해 지속적으로 방출되도록 고안된 경피 투여 제형이다. 경피 투여 제형은 제형의 특성상 일정한 혈중농도를 유지하므로써 약효를 최대화하고 부작용은 최소화할 수 있으며, 간에서의 초회 통과 효과를 우회할 수 있고 비교적 정확하게 약물의 투여량을 결정할 수 있다. 또한 투여 방법이 간단하고 편리할 뿐 아니라 제형의 제거가 용이하므로 약물 투여 중단이 요구되는 경우 간편히 제거할 수 있다는 장점이 있다.
- <5> 이미 상용화된 펜타닐의 경피 투여 제형은 미국 특허 제 4,588,580 호에 공지된 바와 같이 레저버형 (reservoir type)의 제형으로써 에탄올과 물로 구성된 액상의 약물 저장층에 펜타닐 혼합 용해되어 있는 시스템이다. 이 패취 제형의 단점은 제조 공정이 복잡하고 피부 부착감이 좋지 않으며, 약효 발현이 12시간 이상 경과되어야 나타나는 등의 단점을 지니고 있다.
- <6> 미국 특허 제 4,822,802 호에서는 상기 경피 투여 제형의 늦은 약효발현을 보완하기 위해서 경피 제형부착과 동시에 일정량의 펜타닐을 정맥 주사함으로써 정상 상태(steady state)에 도달하는 시간을 단축시키고자 하였다.
- <7> 지연시간(lag time)을 단축시키기 위한 또 다른 시도로 미국 특허 제 5,186,939호에서는 매트릭스형 펜타닐 패취 제형 설계에 있어서 약물의 빠른 방출을 유도하기 위해 고분자 점착성으로서 펜타닐의 확산속도가 빠르고 용해도가 낮은 내 아민성 폴리디메틸실록산 (amine-resistant polydimethylsiloxane)을 사용하는 제형에 대해 기술하고 있다. 그러나 이 경우는 초기 방출을 높이는 데는 어느 정도 효과가 있으나 사용한 고분자 점착층 내에서의 약물의 용해도가 너무 낮아 약물을 장기간 전달하지 못하고 소진된다. 따라서 적어도 3일 이상 펜타닐이 방출되어 진통효과를 지속적으로 나타내기는 어렵다.
- <8> 기타 펜타닐의 경피 투여 제형 설계에 있어서는 약물의 방출 양상을 조절하거나 피부 투과도를 증진시키기 위한 피부 투과 조절제 조성물에 관한 선행 발명 특허들이 있으나 초기 지연 시간을 효과적으로 줄이면서 3일 이상 바람직하게는 7일 이상 지속적으로 약물을 방출하는 시스템에 관한 선행 기술은 없는 상태이다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

- <9> 본 발명의 목적은 초기 약효 발현이 신속함과 더불어 지속성도 겸비한 펜타닐 경피투여 제제를 제공하는데 있다. 본 발명의 또 다른 목적은 얇고 유연한 매트릭스형으로 설계하므로써 부착시 착용감이 개선된 새로운 펜타닐 경피투여 제제를 제공하는데 있다.

**발명의 구성 및 작용**

- <10> 본 발명은 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 (이하 펜타닐이라 칭함)을 함유하는 매트릭스형 경피투여 제제에 관한 것이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명은 (a) 불투과성 보호층, (b) 고분자 점착층 및 (c) 박리지를 기본 구조로서 포함하며, 상기의 고분자 점착층은 (i) 고분자 점착제, (ii) 약물로서 펜타닐 또는 펜타닐 유사체의 염기 또는 염 및 (iii) 투과 조절제로서 비등점이 120℃이하인 용매군 중에서 선택된 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매를 포함하는 단층 매트릭스형 경피투여제제에 관한 것이다.
- <11> 본 발명의 단층 매트릭스형 경피투여제제는, 고분자 점착층 즉 점착성의 고분자 매트릭스에 약물과 피부 투과 조절제가 혼입되어 있어서 피부 부착 후 적어도 12시간 이내의 초기에는 피부 투과 조절제가 약물보다 먼저 피부에 투과되어 피부를 가역적으로 변형시킴으로써 약물이 신속하게 투과되는 것을 유도함과 동시에 고분자 점착층 및 체내에서 소실되어 없어지고 일정시간이 경과한 후에는 약물만이 일정한 속도로 지속적으로 방출되어 유효 혈중농도를 유지할 수 있는 만큼의 약물이 투과된다.
- <12> 본 발명에서 사용하는 피부 투과 조절제는 초기에만 작용하도록 설계되어 있으며 그 역할을 다한 중반 이후에는

소실되어 피부로부터 체내를 통해 사라지는데, 증반 이후 피부 투과 조절제의 역할이 요구되지 않는 이유는 사용하는 약물인 펜타닐의 경우 용량이 작고 피부를 투과하는 약물의 유속이 충분히 높아 적절한 경피 제형을 설계할 경우 별도의 투과 조절제 없이 약리학적으로 유효한 혈중 농도에 도달할 수 있기 때문이다. 피부를 투과하는 활성물질의 유속은 피부의 단위 면적 및 단위 시간당 활성물질의 양 [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$ ]으로 정의되며, 초기 이후 정상상태 (steady-state)에 도달된다. 펜타닐의 경우 피부 투과 유속은 통상적으로 0.5 내지 5.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{시간}$  범위이다.

<13> 사용 가능한 피부 투과 조절제들은 점착제와 상용성(miscibility)이 좋으며 약물의 매트릭스내 용해도를 저하시키지 않고 약물과 상호작용을 일으키지 않는 용매류, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 이온/비이온계 계면활성제들 및 우레아 중에서 선택될 수 있다. 그러나 보다 선택적으로는 초기에 보다 빠르게 약물 유입을 유도하기 위해서 고분자 점착층 및 피부의 각질층의 지질구조를 가역적으로 변화시켜 펜타닐에 대한 피부 투과 조절 효과가 탁월한 용매류 중에서 선택함이 바람직하다. 이들 중에는 저가 알콜류, 다가 알콜류, 에틸아세테이트, 피롤리돈, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아마이드, 트리아세틴, 트랜스큐롤 등이 있다. 저가 알콜류는 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵타놀 등 C3~C10의 지방족 알콜올 및 벤질알콜 등의 방향족 알콜올을 포함한다. 다가알콜류로서는 프로필렌글리콜, 부탄디올, 글리세린, 저분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 포함한다. 이중 가장 효과가 좋은 피부 투과 조절제는 에탄올(b.p. 78° C), 2-프로판올(b.p. 82° C), 1-프로판올(b.p. 97° C), 1-부탄올(b.p. 118° C), 2-부탄올(b.p. 98° C), 1-펜탄올(b.p. 118° C) 에틸아세테이트(b.p. 76° C)과 같은 비등점 120° C 이하의 용매로서 각질층의 극성지방을 추출함으로써 구조를 가역적으로 변화시킴으로써 약물의 피부 투과를 조절시키는 작용을 가진다. 또한 이들은 분자량이 작고 각질층 및 진피층에서의 투과 속도도 매우 빨라 피부 투과 후 초기에 소실되므로 본 발명에서 목적하는 바에 적합하다. 2-피롤리돈(b.p. 245° C), N-메틸피롤리돈(b.p. 202° C), 디메틸설폭시드(b.p. 189° C), N-메틸포름아마이드 (b.p. 198° C), N-디메틸포름아마이드(b.p. 153° C), 트리아세틴(b.p. 258° C), 트랜스큐롤(b.p. 199° C)등 비등점이 높은 용매류는 고분자 점착층 및 피부에서의 확산 속도가 상대적으로 느리고 피부에 대한 작용이 지속적이므로 본 발명에서 기대하는 바에 미흡하다. 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 및 이온/비이온계 계면활성제류에서 선택되는 피부 투과 조절제들은 용매류에 비해 피부 투과에 대한 영향이 더 느리고 지속적이어서 약물의 초기 과량 방출을 유도하여 유효 혈중농도에 빠르게 도달하고자 하는 본 발명의 목적에 적합하지 않다.

<14> 본 발명에서 피부 투과 조절제는 고분자 점착층 총중량에 대하여 1 내지 50중량%, 바람직하게는 5내지 30중량%의 함량으로 사용할 수 있으며 어떤 비율의 혼합 용매로 사용하는 것도 허용된다. 이들의 함량이 너무 적으면 피부 투과조절 작용의 저하로 인해 펜타닐의 충분한 초기 투과를 기대하기 힘들고, 너무 많으면 펜타닐 투과가 지나치게 증가해 부작용 초래의 위험이 있으며 점착제층의 물성 저하가 초래된다. 이들 용매류 피부 투과 조절제는 부착 후 최대 24시간 이내에 대부분 고분자 점착층으로부터 소실되어 점착층 내의 약물의 용해도가 감소되어 포화 상태가 형성됨으로서 일정한 열역학적 활성도가 유지되어 일정한 방출속도를 나타낸다.

<15> 일반적으로 경피 투여 제형은 형태에 따라 레저버형과 매트릭스형으로 구분된다. 레저버형은 진술한 미국 특허 4,588,580호에 기술된 바와 같이 점착층 상부에 약물, 피부 투과 조절제, 겔화제 등을 함유한 액상의 저장고를 둔 후 가장자리를 열 용착을 통해 봉입한 제형으로 제조공정이 복잡한 단점이 있으나 비등점이 낮은 용매류 피부 투과 조절제의 봉입이 용이하다. 이에 반하여 매트릭스형 경피 투여 제형은 점착층내에 약물을 함유시킨 후 박막의 고분자 필름으로 보호층을 형성시킨 것으로 제조 방법이 간단하고 피부 부착시 착용감이 좋다는 장점이 있으나 피부 투과 조절제 선정시 고분자 점착제와의 상용성 및 사용량에서의 제한이 따르며 특히 점착제 용제를 증발 제거하는 과정에서 100° C 이상의 열풍을 가하므로 비등점이 120° C 이하인 용매류는 피부 투과 조절제로서의 사용이 제한된다.

<16> 본 발명의 경피투여제제는 단층의 점착제로 구성된 매트릭스형을 채택하여 피부 부착시 좋은 착용감을 나타내면서 동시에, 기존의 매트릭스형 경피투여제제와 달리 비등점이 120° C 이하인 용매류를 피부 투과 조절제로서 포함하고 있다. 즉, 본 발명에서는 먼저 약물과 점착제로 구성된 매트릭스를 제조한 후 피부 투과 조절제를 매트릭스층에 증발 흡수, 분무 또는 토출하는 방법으로 열을 가하지 않고 불투과성 보호층과 적층시킴으로써, 비등점이 120° C 이하인 용매류의 사용이 가능한 것이다.

<17> 본 발명에 따른 매트릭스 제형의 한 예로는, 도 1과 같이 불투과성 보호층(a), 고분자 점착층(b), 및 박리지(c)로 구성되어 있는 형태를 들 수 있다.

<18> 상기 불투과성 보호층은 보관 또는 피부에 부착하는 동안 제형으로부터 펜타닐, 피부 투과 조절제 및 기타 첨가

제들이 손실되는 것을 방지하는 효과를 가지며, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리올레핀, 폴리우레탄, 폴리비닐 크로라이드, 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체 필름 중에서 선택할 수 있다. 상기 보호층은 제형에 형태를 부여 하기 위해 적절한 두께를 갖는 것이 바람직하며 보통 10내지 300 $\mu\text{m}$ 의 두께를 가질 수 있으며 보다 바람직하게는 제형에 유연성을 주기 위해 25내지 100 $\mu\text{m}$ 이 적당하다.

<19> 상기 고분자 점착층은 10 $\mu\text{m}$  내지 500 $\mu\text{m}$ 의 두께로 제조되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 30 $\mu\text{m}$  내지 150  $\mu\text{m}$  의 두께이다.

<20> 상기 고분자 점착층은 약물의 저장고와 동시에 제형을 피부에 부착시키는 역할을 하는 층이다. 이러한 고분자 점착층의 골격을 형성하게 되는 고분자 점착제로서는, 통상적으로 사용하는 접착제인 폴리아크릴레이트계, 실리콘계, 폴리이소부틸렌계 중에서 선택된 1종 이상의 성분을 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용하는 고분자 점착제는 용매류 피부 투과 조절제와 상용성이 좋으며, 피부 투과 조절제가 점착층으로부터 확산에 의해 소실된 이후에도 펜타닐에 대한 용해도가 충분히 높아 약물의 결정 석출이 이루어지지 않으며 약물 저장층으로서 안정성이 유지되는 폴리아크릴레이트 계 점착제 중에서 선택하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 점착제에 대한 펜타닐의 용해도가 10 내지 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 폴리아크릴레이트 점착제 중에서 선택할 수 있다. 용해도가 너무 낮으면 알코올성 피부 투과 조절제가 매트릭스를 빠져 나간후 펜타닐의 결정화가 이루어 질 수 있고 너무 높으면 열역학적 활성도가 떨어져 피부 투과 속도가 저하되므로 바람직하지 않다.

<21> 기존의 매트릭스제형에서 고분자 점착층의 제조는 용제에 용해되어 있는 점착제 용액을 박리지에 코팅한 후 용제를 100° C 내지 140° C의 고온에서 증발 건조하는 방법이 통상적이다. 그러나 본 발명에서는 피부 투과 조절제로 사용하는 에탄올(b.p. 78°C), 2-프로판올(b.p. 82°C), 1-프로판올(b.p. 97°C)과 같은 비등점이 120°C이하로서 건조시 점착제 용제와 함께 증발제거될 수 있으므로 다음과 같이 두 단계로 제조하는 것이 바람직하다. 제 1단계에서는 먼저 점착제 용액을 박리지에 코팅한 후 용제를 증발 건조시켜 고분자 점착층을 형성시킨다. 그런 다음 제 2단계에서는, 1단계에서 제조한 점착층위에 피부 투과 조절제를 증발 흡수, 분무 또는 토출시켜 봉입하고 보호층을 적층시킴으로써 코팅 및 적층 과정을 마친다. 펜타닐, 가스제, 산화 방지제 및 기타 첨가제는 점착제 용액과 혼합하여 코팅하거나, 먼저 점착층을 코팅 건조한 후 투과 조절제와 함께 토출 또는 분무할 수 있으나 바람직하게는 점착제와 함께 용액을 제조하여 코팅 건조함으로써 먼저 점착층에 봉입한다.

<22> 본 발명의 단층 매트릭스형 경피투여제제는, 초기 약효 발현이 신속함과 더불어 지속성도 겸비하여 펜타닐을 효과적으로 경피투여 할 수 있다. 이러한 본 발명의 제제의 설계는 투여 중반 이후의 약물 투과 속도에는 영향을 미치지 않고 초기의 피부 투과 속도를 증가시키는 적절한 피부 투과 조절제의 선정 및 제조 방법에 의하여 이루어진다. 또한 본 발명의 단층 매트릭스형 경피투여제제는, 얇고 유연한 매트릭스형으로 설계함으로써 부착시 착용감이 개선된 새로운 펜타닐 경피투여 제제를 제공할 수 있다.

<23> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 좀더 상세하게 설명하고자 하는 바, 본 발명의 범위가 하기 실시예 만으로 제한되는 것은 아니다.

<24> 실시예 1. 매트릭스형 경피투여 제제 중 고분자 점착층의 제조: 폴리아크릴레이트 점착성 고분자 및 에탄올 사용

<25> 시판품인 듀로탁 87-4098 (National Starch & Chemical Ltd., New Jersey, USA)을 고분자 점착제로서 선택하여, 그 용액에 건조후 약물함량이 4.0 중량% 농도가 되도록 펜타닐을 첨가한 투명한 용액을 제조하였다. 점착제 용액을 실리콘이 코팅된 폴리에스터(100  $\mu\text{m}$  두께) 필름 위에 도포하고 실온에서 12시간 방치한 후 진공 감압 하에서 6시간 건조하여 두께 65  $\mu\text{m}$ 의 투명한 점착성 막을 얻었다. 듀로탁의 점착성 고분자물질로 제조된 매트릭스형 경피투여 제제는 균일하면서 투명한 표면상태를 나타내었다. 건조 뒤의 점착성 막은 공기 중에서의 흡착성이 크므로 패트리디쉬에 넣어 저온(4° C) 보관하였다.

<26> 투과조절제인 에탄올의 봉입은, 먼저 패트리디쉬 용기내에 에탄올을 부은 다음 뚜껑을 닫고 실온에서 24시간 동안 정치하여 에탄올을 공기 중에 포화시킨 후 정방형 (2cm x 2cm)으로 절단된 약물 함유 고분자 점착층을 점착면이 아래가 향하도록 패트리디쉬 뚜껑 내부 상단에 양면 점착제를 이용하여 부착시키고 일정 시간 동안 방치하는 방법으로 수행하였다.



- <27> 실시예 2~12. 매트릭스형 경피투여 제제 중 고분자 점착층의 제조
- <28> 하기 표 1의 처방에 따라 고분자 점착제 및 투과 조절제의 종류, 그리고 투과 조절제에 노출시간만을 변경하고 실시예 1과 동일한 방법으로 실시예 2~12의 고분자 점착층을 각각 제조하였다.

표 1

<29> 매트릭스형 경피투여 제제 중 고분자 점착층의 제조 처방

	고분자 점착제	투과 조절제	투과 조절제에의 노출시간 (시)
실시예 1	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098 <sup>1)</sup>	에탄올	0.5
실시예 2	실리콘: Bio-PSA 4302 <sup>2)</sup>	에탄올	0.5
실시예 3	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430 <sup>1)</sup>	에탄올	0.5
실시예 4	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	0.5
실시예 5	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	0.5
실시예 6	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	0.5
실시예 7	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에탄올	1
실시예 8	실리콘: Bio-PSA 4302	에탄올	1
실시예 9	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	에탄올	1
실시예 10	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	1
실시예 11	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	1
실시예 12	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	1
실시예 13	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에탄올	1.5
실시예 14	실리콘: Bio-PSA 4302	에탄올	1.5
실시예 15	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	에탄올	1.5
실시예 16	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	1.5
실시예 17	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	1.5
실시예 18	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	1.5
실시예 19	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에탄올	2
실시예 20	실리콘: Bio-PSA 4302	에탄올	2
실시예 21	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	에탄올	2
실시예 22	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	2
실시예 23	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	2
실시예 24	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	2
실시예 25	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에탄올	2.5
실시예 26	실리콘: Bio-PSA 4302	에탄올	2.5
실시예 27	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	에탄올	2.5
실시예 28	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	2.5
실시예 29	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	2.5
실시예 30	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	2.5
실시예 31	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에탄올	3
실시예 32	실리콘: Bio-PSA 4302	에탄올	3
실시예 33	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	에탄올	3
실시예 34	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로판올	3
실시예 35	실리콘: Bio-PSA 4302	프로판올	3
실시예 36	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	프로판올	3

<30> 1) 네셔널 스타아치 앤 케미칼사 제품 (National Starch & Chemical Ltd., New Jersey, USA)

<31> 2) 다우코닝사 제품 (Dow Corning, Michigan, USA)

<32> 실시예 13. 매트릭스형 경피투여 제제의 제조

<33> 시판품인 듀로탁 87-4098 (National Starch & Chemical Ltd., New Jersey, USA)을 고분자 점착제로서 선택하여, 실시예 1과 동일한 방법으로 실리콘이 코팅된 폴리에스터(100 μm 두께) 필름을 박리지로 하여 에탄올이 봉입된 고분자 점착층을 제조한 후 불투과성 보호층인 폴리에틸렌 필름(Cotran 9720, 3M, USA)과 함께 고무롤러를 사용하여 적층하였다. 제조된 경피투여 제제는 필요한 크기로 절단하여 박리지를 제거하고 피부에 부착 사용하게 된다.

<34> 비교예 1~15. 매트릭스형 경피투여 제제 중 고분자 점착층의 제조

<35> 하기 표 2의 처방에 따라 투과 조절제의 종류 및 그 봉입 방법만을 변경하고 실시예 1과 동일한 방법으로 비교예 1~15의 고분자 점착층을 각각 제조하였다. 먼저 고분자 점착용액에 펜타닐과 투과 조절제를 건조 후 함량이 각각 4.0중량%와 15.0중량%가 되도록 균일하게 혼합한 후 실시예 1과 동일한 방법으로 코팅 및 건조과정을 거쳐 고분자 점착층을 제조하였다.

표 2

<36> 매트릭스형 경피투여 제제 중 고분자 점착층의 제조 처방

	고분자 점착제	투과 조절제
비교예 1	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	-
비교예 2	실리콘: Bio-PSA 4302	-
비교예 3	폴리이소부틸렌: 듀로탁 87-6430	-
비교예 4	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	N-메틸피롤리돈
비교예 5	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	글리세롤 모노올레이트
비교예 6	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	글리세롤 모노라우레이트
비교예 7	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	소비탄 모노올레이트
비교예 8	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	소비탄 모노라우레이트
비교예 9	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	프로필렌글리콜 모노올레이트
비교예 10	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	에틸 올레이트
비교예 11	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	이소프로필 미리스테이트
비교예 12	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	피롤리돈 라우레이트
비교예 13	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	메틸 라우레이트
비교예 14	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	올레인산
비교예 15	폴리아크릴레이트: 듀로탁 87-4098	도데칸올

<37> 실험예 1. 투과 조절제의 봉입량 실험

<38> 실시예 1~36에서 제조한 고분자 점착층에 대하여 에탄올 봉입량은 고분자막을 투과 조절제에 노출시키기 전후의 중량 증가량으로부터 결정하였다.

<39> 그 결과는 3회 실험의 평균치로서 표 3에 나타내었으며 3시간까지는 노출시간에 따라 투과 조절제의 봉입량이 증가함을 확인할 수 있었다.

표 3

<40> 투과 조절제의 봉입량

에탄올 봉입량 (중량 %)						프로판올 봉입량 (중량 %)					
실시예 1	16	실시예 2	8	실시예 3	6	실시예 4	14	실시예 5	9	실시예 6	7
실시예 7	28	실시예 8	13	실시예 9	8	실시예 10	22	실시예 11	11	실시예 12	9
실시예 13	40	실시예 14	19	실시예 15	12	실시예 16	26	실시예 17	18	실시예 18	14
실시예 19	42	실시예 20	25	실시예 21	14	실시예 22	32	실시예 23	24	실시예 24	17
실시예 25	45	실시예 26	29	실시예 27	15	실시예 28	36	실시예 29	28	실시예 30	22
실시예 31	49	실시예 32	31	실시예 33	18	실시예 34	42	실시예 35	30	실시예 36	24

<41> 실험예 2. 피부투과 실험 I

<42> 비교예 1~3 및 실시예 1~12에서 제조한 고분자 점착층에 대하여 펜타닐의 피부 투과실험을 실시하였다. 제조된 고분자 점착층을 프란쯔 확산장치 (Franz diffusion cell, Crown Glass, Model FDC-400, USA)에 부착한 후 32° C에서 실시하였다. 방출액으로는 50mM 인산완충용액(pH=6.0)을 사용하였으며 무모생쥐의 등 부위로부터 채취한 피부에 경피투여제형을 부착하고 장치 중앙부에 고정시킨 후 방출액을 600rpm으로 교반하였다. 일정 시간 간격으로 방출액 0.4ml씩의 시료를 채취하고 동일한 양만큼 신선한 용액을 보충하였으며, 채취한 시료 중의 펜타닐은 액체크로마토그래피를 사용하여 아래와 같은 조건으로 분석하고 검량선으로부터 투과량을 구하였다.

<43> <액체크로마토그래피 분석 조건>

<44> 컬럼: Capcell Pak C8 UG120, 4.6mmx250mm (Shiseido CO., LTD., Japan)

<45> 전개용매: 0.23v/v%의 과염소산/아세트니트릴(65:35 v/v%)

<46> UV: 206nm

<47> 전개용매 유속: 0.5 ml/분

<48> 시료 주입(sample loop): 100 ml

<49> 결과로부터 얻어진 시간에 따른 투과속도는 표 4 및 5에 나타내었다. 세 종류의 점착제 모두에서 에탄올의 첨가로 초기 투과속도가 현저히 상승하면서 12시간 이내에 최고 속도를 보였으며, 투과속도 증가는 에탄올 함량에 비례하였다. 24시간 이후에는 에탄올의 소실로 인해 에탄올이 함유되지 않은 경피제형과 유사한 투과속도를 나타내었다. 투과 조절제로서 에탄올 대신 프로판올을 사용한 경우에도 상기와 유사한 양상을 나타내었다.

표 4

<50> 에탄올이 함유된 고분자 점착층으로부터의 피부를 통한 펜타닐 투과속도

	고분자 점착제	에탄올 함량 (중량%)	시간별 평균 투과속도 (mg/cm <sup>2</sup> /시간)				
			0-6시간	6-12시간	12-24시간	24-48시간	48-72시간
비교예 1	폴리아크릴레이트	0	9.8	27.8	30.1	17.2	7.1
실시예 1		16	32.1	43.6	31.1	19.7	9.2
실시예 7		28	64.1	54.6	32.8	18.6	6.9
비교예 2	실리콘	0	9.5	22.5	26.8	11.7	9.2
실시예 2		8	25.6	52.3	30.6	12.7	8.1
실시예 8		13	37.5	53.3	39.1	9.3	9.3
비교예 3	폴리이소부틸렌	0	2.7	9.3	12.4	6.8	3.8
실시예 3		6	9.0	18.5	16.1	9.3	3.6
실시예 9		8	16.3	25.8	22.8	11.7	4.3

표 5

<51> 프로판올이 함유된 고분자 점착층으로부터의 피부를 통한 펜타닐 투과속도

	고분자 점착제	프로판올 함량 (중량%)	시간별 평균 투과속도 (mg/cm <sup>2</sup> /시간)				
			0-6시간	6-12시간	12-24시간	24-48시간	48-72시간
비교예 1	폴리아크릴레이트	0	9.8	27.8	30.1	17.2	7.1
실시예 4		14	28.3	36.5	31.4	13.2	8.3
실시예 10		22	43.6	48.5	29.2	15.3	5.6
비교예 2	실리콘	0	9.5	22.5	26.8	11.7	9.2
실시예 5		9	23.5	46.3	28.2	11.9	7.3
실시예 11		11	30.2	50.3	31.1	13.2	10.1
비교예 3	폴리이소부틸렌	0	2.7	9.3	12.4	6.8	3.8
실시예 6		7	8.3	19.2	15.8	8.1	4.2
실시예 12		9	12.1	26.3	18.2	7.4	3.7

<52> 실험예 3. 피부투과 실험 II

<53> 본 발명에서 선택한 비등점이 낮은 용매류의 초기에서만 피부 투과 조절 기능을 분명하게 확인하기 위하여 여타의 피부 투과 조절제를 사용하여 제조한 비교예 4~15의 고분자점착층에 대하여 약물의 피부 투과 속도를 관찰하였다. 실험 방법은 실험예 2의 피부투과 실험과 동일하였다. 대조군으로서 투과 조절제를 사용하지 않은 비교예 1을 사용하였다.

<54> 실험 결과는 표 6에 나타내었다. 투과조절제 종류에 따른 차이는 있으나 모든 경우에 있어서 피부 흡수 촉진효과가 관찰되었으며, 초기 투과만을 향상시키는 투과 양상보다는 모든 시간 영역에서 피부 투과율이 증진되는 결과를 보였다. 이는 빠른 약효 발현을 위해 지연 시간(lag time)만을 효과적으로 감소시키려는 본 발명의 목적에는 부합되지 않음을 보여주었다.

표 6

<55> 비교예의 고분자 점착층으로부터의 피부를 통한 펜타닐 투과속도

	투과 조절제	시간별 평균 투과속도 (mg/cm <sup>2</sup> /시간)				
		0-6시간	6-12시간	12-24시간	24-48시간	48-72시간
비교예 1	-	9.8	27.8	30.1	17.2	7.1
비교예 4	N-메틸피롤리돈	12.2	33.3	32.5	23.2	11.2
비교예 5	글리세롤 모노올레이트	11.2	31.3	31.4	23.8	16.2
비교예 6	글리세롤 모노라우레이트	9.2	26.8	32.9	18.3	9.1
비교예 7	소비탄 모노올레이트	13.1	32.9	34.3	22.1	13.2
비교예 8	소비탄 모노라우레이트	8.3	29.6	32.1	19.3	11.1
비교예 9	프로필렌글리콜 모노올레이트	9.7	28.3	29.4	18.6	8.2
비교예 10	에틸 올레이트	9.3	28.2	30.4	17.8	9.1
비교예 11	이소프로필 미리스테이트	12.0	33.1	32.9	19.4	7.4
비교예 12	피롤리돈 라우레이트	10.6	30.5	34.1	21.3	11.6
비교예 13	메틸 라우레이트	8.6	29.3	30.6	16.3	7.8
비교예 14	올레인산	11.5	28.4	33.4	18.2	8.4
비교예 15	도데칸올	12.6	32.6	35.1	18.6	12.2

**발명의 효과**

<56> 본 발명은, 적절한 피부 투과 조절제를 선택하고 그 투과 양상 (permeation kinetics)을 조절함으로써 약효 발현시간이 현저히 빨라짐과 동시에 지속시간은 연장되어 중등도 이상의 통증제어에 있어서 신속하고 탁월한 효과를 발휘할 수 있는 펜타닐 경피 투여 제제를 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

<1> 도 1은, 본 발명의 단층 매트릭스형 경피투여 제제의 구조를 도식화한 단면도이다. a는 불투과성 보호층, b는 고분자 접착층, 그리고 c는 박리지를 나타낸다.

**도면**

도면1

